REMARKS

Reconsideration is requested.

Claims 1-74, 76-78 and 80 have been canceled, without prejudice, to advance prosecution.

The recitation of the claimed complements have been revised to recite the specific sequences, and claim 81 has been amended to recite the specific sequences which were part of the claims from which the unamended claim depended. Claims 86 and 87 have been amended to further identify the recited type- and subtype-specific amino acid residues. Claims 86 and 87 recite the inclusion of at least 12 contiguous nucleotides, which finds support, for example, at page 8, line 2, of the specification. No new matter has been added. The amendments are not believed to raise new issues requiring further search and/or consideration. New claims have not been added. Entry of the claims will, at a minimum, reduce the issues for appeal, as described below. Entry of the amendments is requested.

The Examiner is again requested to return a completely initialed copy of page 1 of PTO 1449 Forms which were filed May 4, 2001, and of which a partially initialed copy was received with the Office Action of October 6, 2003. Specifically, the Examiner has executed the entirety of the Form and included her initials in the column to the left of the listed "U.S. Patent Documents" and "Foreign Patent Documents". The Examiner has not however included her initials in the left column next to the listed "Other Documents". The applicants last made a similar request on September 2, 2004 and included a copy of the previously-received PTO 1449 Form for the Examiner's information. Return of a completely initialed copy of the PTO 1449 Form is requested.

BEST AVAILABLE COPY

951792

Claims 75, 79 and 81-87 are pending. Upon entry of the present Amendment, claims 75, 79, and 81-87 will be pending.

The Section 112, second paragraph, rejection of Claims 75, 79 and 81-87 is obviated by the above amendments. Entry of the present Amendment will, at a minimum, reduce this issue for appeal. The amended claims do not refer to the previously objected-to "at least 5 nucleotide" although the applicants believe the unamended claims are definite in this regard. Moreover, the claims have been amended to refer to "the" complement of specific sequences, which is believed to obviate the Examiner's concerns regarding the recitations of complements in the unamended claims.

The Examiner is urged to appreciate that the nucleotides encoding the amino acids recited in claim 86 and 87 are not "random ... polynucleotide primers" as suggested by the Examiner on page 2 of the Office Action dated April 11, 2005. Rather, the recited amino acids were identified as amino acids unique to the claimed HCV sequences and which are not present in any of the amino acid sequences identified prior to the filing of the priority application. The identification of the recited amino acids involved alignment of multiple HCV amino acid sequences, including sequences of the art, and screening for amino acids present in the HCV sequences of the present invention but not present in prior published HCV sequences. See, Figures 2, 4 and 6 of the present application.

The recited "12 contiguous nucleotides" will be understood by one of ordinary skill in the art to require, regardless of the reading frame, a fragment of at least 3 consecutive amino acid sequences, of which there is one of those specified in claims 86

951792

and 87. The remaining nucleotides encoding the additional at least 2 amino acids are also not random as they are (i) part of a sequence encoding a HCV polyprotein and (ii) occur at a specified position in the HCV sequence relative to the sequence encoding the amino acid specified in claims 86 and 87 (i.e., at least 12 contiguous nucleotides).

The at least 3 (and up to at least 4) amino acids encoded by the polynucleic acids of claims 86 and 87 are necessarily encoding a part of at least 3 (and up to at least 4) consecutive amino acids of an HCV polyprotein of which at least 1 amino acid is unique to the HCV type or subtype as specified in claims 86 and 87. There is the possibility of 2 consecutive or non-consecutive amino acids unique to a given HCV type or subtype in the same fragment, e.g., V2652 and Q2653 for HCV type 7, or Q2752 and D2754 of HCV type 11.

The claims are submitted to be definite. Entry of the above and withdrawal of the Section 112, second paragraph, rejection of claims 75, 79 and 86-87 are requested.

The Section 112, first paragraph "written description", rejection of claims 86 and 87 "and claims 81-85 in as far as they read on [sic, depend from ?] claims 86 and 87" is obviated by the above amendments which have been made in response to the Examiner's statement on page 3 of the Office Action dated April 11, 2005, that "Claims directed to these specific SEQ ID NO's [SEQ ID NO: 1, 3, 5 etc. odd numbers to 105, and sequences encoding SEQ ID NO:107-207 which correspond to specific portions of HCV genomic sequences that fall within certain subtypes] would meet the written description provisions of 35 USC 112, first paragraph." Moreover, as the Examiner has apparently based, at least in part, the Section 112, first paragraph, rejection on the alleged indefiniteness of claims 86 and 87 (see, page 2, last paragraph, of the Office

- 14 -

951792

Action dated April 11, 2005), and the Section 112, second paragraph, rejection has been obviated by the above, withdrawal of the Section 112, first paragraph, rejection is requested.

Entry of the present Amendment and withdrawal of Section 112, first paragraph "written description", rejection of claims 81-87 are requested.

The Section 102 rejection of claims 81-87 over Houghton (U.S. Patent No. 5,350,671) is obviated by the above amendments. The amended claims do not refer to the "short polynucleotide sequences" which are believed to have been the basis for the rejection. See, page 3 of the Office Action dated April 11, 2005.

Attached is a 24 page comparison of relevant parts of the sequence of Figure 66 of the cited Houghton et al reference as compared with Figures 2, 4 and 6 of the present application. The attached further illustrates that the sequence of Houghton et al is identical to the HCV sequence occurring on top of each of the applicants sequence alignments. The Examiner will also appreciate that for the NS5B region, the amino acid numbering of Houghton et al differs with 1 integer from the amino acid numbering in Figure 6 of the present application. That is, for example, in claim 86, S2645 is listed as an amino acid unique to type 7, whereas the closest S in the NS5B sequence is Houghton is at position 2646. The numbering of the claims has been clarified by reference to Figures 2, 4 and 6.

Entry of the present Amendment and withdrawal of the Section 102 rejection are requested.

951792

The claims are submitted to be in condition for allowance and a Notice to that

effect is requested. The Examiner is requested to contact the undersigned in the event

anything further is required in this regard.

Respectfully submitted,

NIXON & VANDERHYE P.C.

By: _____

B. J. Sadoff
Reg. No. 36,663

BJS:
901 North Glebe Road, 11th Floor
Arlington, VA 22203
Telephone: (703) 816-4000
Facsimile: (703) 816-4100

951792

FIG.66A

```
                          R T
        MSTNPKPQKKNKRNTNRRPQDVKFPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATR
        1                                                50
```

Figure 2

HCV1	1a	MSTNPKPQKKNKRNTNRRPQDVKFPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATR
HCV-J	1b	--------R-T---------------------------------------
BNL1	1d	--------R-T--------XXXXX--------------------------
BNL2	1d	--------R-T------------X--------------------X-----
CAM1078	1e	--------R-T----------------------------V----------
FR2	1f	--------R-T---------------------------------A-----
HCJ6	2a	--------R-T---------------------------------------
HCJ8	2b	--------R-T---------------------------------------
CH610	2c	--------R-T---------------------------------------
NE92	2d	--------R-T---------------------------------------
BNL3	2e	--------R-T---------------------------------------
FR4	2f	--------R-T-------------------------------------P-
HCVTR	3b	---L----RQT----L---N-----------V-----------------V-
DK13	4d	--------R-T--------M------------------------------
CAM600	4e	--------R-T--------M------------------------------
GB809	4e	------L-R-T--------M------------------------------
BNL7	4k	--------R-T--------M------------------------------
BE95	5a	--------R-T----------------------------M-----
HK2	6a	---L----R-T--------T------------------------------
FR1	7a	---L----R-T--------M------------------------------
VN4	8a	---L----R-T----I---------------------------------
VN13	8b	---L----R-T---------------------------------------
VN12	9a	---L----R-T--------M------------------------------
NE98	10a	---L----R-T-----X--------------------V------Q-----V-

Figure 2 - continued

```
                    KTSERSQPRGRRQPIPKARRPEGRTWAQPGYPWPLYGNEGCGWAGWLLSP-100
                    51                                                    100
HCV1      1a        KTSERSQPRGRRQPIPKARRPEGRTWAQPGYPWPLYGNEGCGWAGWLLSP
HCV-J     1b        -------------------------------------------------M---------
BNL1      1d        ------------------------X-X---S------------------X----
BNL2      1d        ---------D--------QSD-XX-----H-----------------
CAM1078   1e        ------------------E------
FR2       1f        ---------------------S----------A-------------

HCJ6      2a        -------------D--ST-KS-GK-----------L--------
HCJ8      2b        -------------D--ST-KS-GK-----------L--------
CH610     2c        -------------D--TT-KS-GR-----------L--------
NE92      2d        -------------D---T-KS-GK-----------L--------
BNL3      2e        -------------D-XAT--S-GR-----------L--------
FR4       2f        -------------D--AT-KS-GR-----------L--------

HCVTR     3b        ---------KQ-HL-----SR---S----------K---L--------

DK13      4d        ---------------------QL---S------------------
CAM600    4e        ---------------------T---S------------------
GB809     4e        ---------------------S---S------------------
BNL7      4k        ---------------------S---S-------------X----

BE95      5a        --------------------Q-T--S-G---------A---L---------

HK2       6a        --------------------Q-Q--H-------------------

FR1       7a        -------------------V-Q-T--S-G--------------

VN4       8a        -------------------V-HQT------------------
VN13      8b        -------------------V-HQT------------------

VN12      9a        ------A---------V-QNQ------------------

NE98      10a       ---------S------R---T---S------------------
```

Figure 2 - continued

```
                   ┌─────────────────────────────────────────────────────┐
                   │RGSRPSWGPTDPRRRSRNLGKVIDTLTCGFADLMGYIPLVGAPLGGAARA│
                   └─────────────────────────────────────────────────────┘
                   101                                                   150
HCV1      1a       RGSRPSWGPTDPRRRSRNLGKVIDTLTCGFADLMGYIPLVGAPLGGAARA
HCV-J     1b       ─────────────────────────────────────────────────
BNL1      1d       ─────N───
BNL2      1d       ─────────
FR2       1f       ──────────N───────────────────────────────────S-T

HC-J6     2a       ──────────N───H────V────────────────────V────────V───
HC-J8     2b       ──────T───────H──────R────I───────────V────V──V───
CH610     2c       ──────────────H───────────────────────V────V──V───
NE92      2d       ──────────────H───────────────────────V────V──V───
BNL3      2e       ─────────              ──XX──────X-V────V──X───
FR4       2f       ──────────N───H────────────────X──────────V────V──V───

HCV-TR    3b       ─────────N────────F────────────────────────V──V───

GB116     4c                         ─────────────────────V──V───
DK13      4d       ──────────N──────────────────────────V────V──V───
CAM600    4e       -X──X────N───X────────────────────────V──V───
GB809     4e       ─────────N───────────────────────────V──V───
G22       4f                         ─────────────────────V──V───
GB549     4g                         ─────────────────────V──V───
GB438     4h                         ─────────────────────V──V───
BNL7      4k       ──────────N───────

BE95      5a       ─────N───N────K────────────────────G-I──V───

HK2       6a       ─────H───N──────────────────────────V────────V-A-

FR1       7a       ─────N───N──────────────────XXL────────VL-G────V-A-

VN4       8a       ─────N───N────────────────────────────V────X──V-X-
VN13      8b       X────N───N───X───────────────XX────IE──

VN12      9a       ─────D-X-N───X────────────────────────E───V───────V-AE

NE98      10a      ─────────N─────
```

2/171

Figure 2 - contin

```
┌─────────────────────────────────────────────────────────────────┐
│                                    T                              │
│  LAHGVRVLEDGVNYATGNLPGCSFSIFLLALLSCLTVPASAYQVRNSTGL-200           │
└─────────────────────────────────────────────────────────────────┘
   151                                                      200
```

```
HCV1      1a   LAHGVRVLEDGVNYATGNLPGCSFSIFLLALLSCLTVPASAYQVRNSTGL
HCV-J     1b   --------------------------------------------I-----E---VS-I
BNL1      1d   ------------------------------------------XT-HE---AS-V
BNL2      1d   ------------------------------------F-------TT-HE---AS-V
FR2       1f   -X------XG--XXXXX--X---XX----X---------T---E-HST-DG

HC-J6     2a   ------------F------------------------I-T-V--AE-K-ISTG
HC-J8     2b   ------------I-------------------------V---V--VE---ISSS
CH610     2c   ------------I----------------------S-----IS--V--VE-K-TSTS
NE92      2d   ------------I------------------------I---V-GL--K-TSSS
BNL3      2e   --X---------I--X-----------------X------V---V-XVE-K-TSQA
FR4       2f   ------------I------------------------I---V--I--K-NSHF
BNL4      2g   --------------------------------------V---V--V--K-TSTM
BNL5      2h   --I------------------------------------------V--K-TSHS
BNL6      2i   --I---------------------------------I---V--V--A-RS-S

HCV-TR    3b   ------A-G-----------------------F----C---GLEYT-TS--

GB116     4c   -E----AV---I-----------------S-------------T--VNY--AS-V
DK13      4d   ------L-------------------------------------NY---S-V
CAM600    4e   -----AV--I---------------------------------T--VNY--AS-I
GB809     4e   -----AV--I--------------------------------GVNY--AS-V.
G22       4f   -----AV--I--------------------------------VHYH-TS-I
GB549     4g   -----AV---I-------------------------------QHY--IS-I
GB438     4h   -----AV---I--------------------V---R-------QHY--AS-I
BNL7      4k   --------I-F-------------------------------INY--VS-I
BNL8      4k   --------I--------------------------------INY--TS-I
BNL9      4k   --------I--------------------------------INYH-TS-I
BNL9      4k   --I------I---X-----X-----------------TNY--VS-I
BNL10     4k   --I-----X-----------------------------TNY--VS-I
BNL11     4l   --I-------------------I--------------QHY--VS-I

BE95      5a   -----------------------------I-------------VPY--AS-I

HK2       6a   ------AI---I-------------------------T----LTYG--S--

FR1       7a   ------AI--------------------------------T----I--K-AS-I

VN4       8a   -----XXI--X-----X---XX-X--X---------T----AHYT-KS--

VN12      9a   -X----AI---I-------------------X--------T----LNYA-KS--

NE98      10a  --I-F------------------------F---LT-TAGLEY--AS--
```

Figure 2 - continued

```
                    ┌────────────────────────────────────────────────────┐
                    │YHVTNDCPNSSIVYEAADAILHTPGCVPCVREGNASRCWVAMTPTVATRD    │
                    └────────────────────────────────────────────────────┘
                     201                                              250
  HCV-1      1a      YHVTNDCPNSSIVYEAADAILHTPGCVPCVREGNASRCWVAMTPTVATRD
  HCV-J      1b      -------S------------M-M-----------S-F------L---L-A-N
  BNL1       1d      -------S----I--MDGM-M-Y---------D-HL---M-L---L-VKX
  BNL2       1d      --L----S----I--MSGM---A----------N-S-----MXL---L-VKX
  FR2        1f      -------S-G------K-I------X---I----I------PL---L-A-I

  HC-J6      2a      -M-----T-D--TWQLQA-V--V------EKV--T----IPVS-N--VQQ
  HC-J8      2b      -YA-----S-N--TWQLT--V--L------ENDNGTLH--IQV--N--VKH
  CH610      2c      -M-----S-----WQLEG-V--------EQI--------PVS-N--I-Q
  NE92       2d      -M-----Q-----WQLR--V--V------EEK--I----IPVS-NI-VSQ
  BNL3       2e      -MA----S-N---WQLX--V--V------ENSSGRFH--IPIS-NI-VSK
  FR4        2f      -MA----A-D---WQLR--V--V------E-S--RTF--T-VS-N--VSR
  BNL4       2g      -MA----S-N--IWQMQG-V--V------ELQ--K----IPV--N--VNQ
  BNL5       2h      -M-----S-----WQLK--V--V------E-HQ-Q----IPV--N--VSQ
  BNL6       2i      -M-----S-----WQLEE-V--V------EWKD-T----IPV--NI-VSQ

  HCVTR      3b      -VL----S-G------E-V---L---------TT--Q-S--TTVST---V-T

  GB116      4c      --I------------DYH---L---L----V--Q------L-----APY
  DK13       4d      -------------TDYH---L---------V--Q------L-----APY
  CAM600     4e      --I-------A----TENH---L---------K-T---SL-----AQH
  GB809      4e      --I-------A----TDNH---L---------T--Q------L-----SPY
  G22        4f      --L----------F--VHH---L---------KT--Q------L-----SPY
  GB549      4g      --------------DHH-M-L---------T--Q------L---L-APY
  GB438      4h      --------------DHH-M-L---------T--T-----PL-----APY
  BNL7       4k      -Y------------DHH---L---------T--V----IPL-----VPY
  BNL8       4k      --------------DHH---L-----------Q------L-----APY
  BNL9       4k      --I-----------DHH---L---------V--Q-S----L-----APY
  BNL9       4k      --------------DHH--AL---------V--Q------L---I-APY
  BNL10      4k      -----------F--DHH---L---------K---H-----L-----APY
  BNL11      41      -------------SDHH---L---------KT--T-----L-----APY
  GB724      4x      --I--------V---TDHH---L---------T--V----TPV-----API

  BE95       5a      -----------------DNL---A-------MT--V-----QI---LSAPS

  HK2        6a      --L----------L--DAM---L---L----VDDR-T--H-V---L-IPN

  FR1        7a      --L----S-N---F--ETM---L------IKA--E----LPVS--L-VPN

  VN4        8a      --L------------ETL---L-------KXX-Q-----QAS--L-VPN

  VN12       9a      --L------------NGM---L-------KT--LTK--LSAS--L-VQN

  NE98       10a     -M-----S-G------G-I---L---------S--T----IPVSX---VKS
```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Figure 2 - continued

```
                    ┌──────────────────────────────────────────────────────────────┐
                    │GKLPATQLRRHIDLLVGSATLCSALYVGDLCGSVFLVGQLFTFSPRRHWT-300│
                    └──────────────────────────────────────────────────────────────┘
                     251                                                          300
HCV-1    1a    GKLPATQLRRHIDLLVGSATLCSALYVGDLCGSVFLVGQLFTFSPRRHWT
HCV-J    1b    SSI-T-TI---V-----A-A----M--------------S---------YE-
BNL1     1d    ASV-TXAI---V-----XX-F---M--X--------A----------M-H-
BNL2     1d    ANV-TAAI---V-----T-AFR--M--------------------LYH-
FR2      1f    ANA-IDEV---V-----A-VF---M-I-----G----------TS-----
HC-J6    2a    PGALTQG--T---MV-M-----------------G-M-AA-M-IV--QH--F
HC-J8    2b    RGALTRS--T-V-MI-MA--A--------V--A-MILS-A-MV--Q--NF
CH610    2c    PGTLTKG--A-V-VI-M-----------V--AlMIAA-AVIA--Q--TF
NE92     2d    PGALTKG--T---TIIA---F-----I------A-M-AS-V-II--QH-KF
BNL3     2e    PGALTKG--AR--AV-M-----------V--A-MIAA-A-IVA-K--YF
FR4      2f    PGALTRG--A---TI-M---------I-----A-MIAA-VAVV--QY-TF
BNL4     2g    PGALTRG--T---TI-MV--------I--V--A-MIAA-VVIV--QH-NF
BNL5     2h    PGALTRG--T---TI-A---V-------F--A-M--S-F-MI--QH-IF
BNL6     2i    PGAXTKG--T---II-A---F------

HCVTR    3b    LGVTTASI-T-V-M---ARQ---------AF-A-------A---R----T-

GB116    4c    VGA-LES--S-V--M--A--V-----I-----G------M-S-Q-----
DK13     4d    LNA-LES----V--M--G--------I--V-G----------Q-----
CAM600   4e    AGA-LEP----V--M--A--M-----I-----GL-----M---Q-----
GB809    4e    VGA-LEP----V--M--A--V-----I-----GL-----M---Q-----
G22      4f    LGA-LESM---V--M--T--------------GI--A--M---R--L---
GB549    4g    VGA-LESM---V--M--A--V-----I-----G------M---R-----
GB438    4h    LGA-L-SV-Q-V--M--A---------I--H-G---A--MVS-Q-----
BNL7     4k    IGA-LES--S-V--M--A--V-----I--X-XGL-----M-S-R-----
BNL8     4k    IGA-LES--S-V--M--A--V-----I-----GL-----M-S-R-----
BNL9     4k    IGA-LES--S-V--M--A--V-----I-----GA-----M-S-R-----
BNL9     4k    TAA-LES--S-V--M--A--V-----I-X---GL-----M-SXQ-----
BNL10    4k    IGA-LES--S-V-VM--A--V-----I-----GL-----M-S-R-----
BNL11    41    LSA-LMSV---V--M--A---S----------GA-----M---Q-----
GB724    4x    VDA-LESF---V--M--A-----V--------GA-----M---Q-----

BE95     5a    LGAVTAP---AV-Y-A-G-A---------A--AL-----M--YR--Q-A-

HK2      6a    AST---GF---V---A-A-VV--S--I------L--A------Q------

FR1      7a    SSV-IHGF---V-----A-AF---M-I------II--------R-KY-QV

VN4      8a    AST-V-GF-K-V-IM--A-AF---M-------GL---------LR--M-QV

VN12     9a    ASVSIRGV-E-V-----A-AF---M-------GL---------R--MYEI

NE98     10a   PCAATAS--T-V-MM-XA-------------AL--X--G-SWRH-Q---
```

Figure 2 - contin

```
                              V
TQGCNCSIYPGHITGHRMAWDMMMNWSPTTALVMAQLLRIPQAILDMIAG

                 301                      319
                 TQGCNCSIYPGHITGHRMA
HCV-1    1a       V-D---------VS-----
HCV-J    1b       --E-----
BNL1     1d       --E-----
BNL2     1d       V-D------S------XXX
FR2      1f

HC-J6    2a       V-D--------T-------
HC-J8    2b       --E------Q---------
CH610    2c       V-E--------------X
NE92     2d       V-D---------------
BNL3     2e       V-E---------------
FR4      2f       V-E--------------X
BNL4     2g       S-D-----
BNL5     2h       V-D-----

HCVTR    3b       V-T---------VS-----

GB116    4c       --D-------A--V------
DK13     4d       --D-------T--------
CAM600   4e       --D-------T--------
GB809    4e       --D-------A--------
G22      4f       --E---T-----------
GB549    4g       --D------D---------
GB438    4h       --D------V---------
BNL7     4k       --D-----
BNL8     4k       A-D-----
BNL9     4k       --D-----
BNL9     4k       --D-----
BNL10    4k       --E-----
BNL11    4l       V-D-----
GB724    4x       --D-------T---------

BE95     5a       V-N------S--V------

HK2      6a       V-D------T--V------

FR1      7a       --D----XNX--V------

VN4      8a       V-E------T---------

VN12     9a       A-D------A---------

NE98     10a      V-D-----
```

Figure 4. Core/E1 amino

FIG.66A

R T
MSTNPKPQKKNKRNTNRRPQDVKFPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATR

Isolate	Type	SEQ ID		
			1	50
			MSTNPKPQKKNKRNTNRRPQDVKFPGGGQIVGGVYLLPRRGPRLGVRATR	
HCV-1	1a	1	--	
HCV-J	1b		---R--T---	
BNL1	1d	2	---R--T---	
BNL2	1d	6	---R--T---	
CAM1078	1e	10/60	---R--T-----------XXXXX---------------------------	
FR2	1f	12	---R--T--------------------X----------------------	
FR16	1g	66	---R--T---------------------------------------V---	
HC-J6	2a		---R--T-------------------------------------A-----	
HC-J8	2b		---R--T---------I---------------------------------	
CH610	2c		---R--T---	
NE92	2d		---R--T---	
BNL3	2e	14	---R--T---	
FR4	2f	18	---R--T---	
FR13	2k	76	---R--T------------------------------P------------	
EB1	3a		---R--T------I----------------XC-X--XXXC--X-------	
NZL1	3a		---R--T------I------------------V---------------C-	
HCV-TR	3b		---L---RQT---L--------N--------V-----------------V	
GB358	4c		---R--T---------------M---------------------------	
DK13	4d		---R--T---------------M---------------------------	
CAM600	4e		---R--T---------------M---------------------------	
GB809	4e		---L-R-T---------------M--------------------------	
HPCCOREEZA	4?		---------------T--------------------------------G-	
HPCCORE2B	4?		-----T---	
HPCCORE2C	4?		---R--T---------------M---------------------------	
GB724	4?	28	---R--T---------------M---------------------------	
BNL7	4k		---R--T-------T------------------------------M----	
BE95	5a		---R--T-------T-----------------------------------	
HK2	6a		---R--T---	
VN13	7a	46	---L--R-T---	
VN4	7c	44	---L--R-T--------I--------------------------------	
VN12	7d	48	---L--R-T---	
FR1	9a	42	---L--R-T---------------------M-------------------	
NE98	10a	50	---L--R-T---------------------------------------Q-	
FR19	11a	104	---RQT----------------X---------------------V---V-	

```
                              KTSERSQPRGRRQPIPKARRPEGRTWAQPGYPWPLYGNEGCGWAGWLLSP-100
                                          core-V
                              51                                              100
Isolate       Type  SEQ       KTSERSQPRGRRQPIPKARRPEGRTWAQPGYPWPLYGNEGCGWAGWLLSP
                    ID
HCV-1          1a             ----------------------------------------------------
HCV-J          1b             ----------------------------------------M-----------
BNL1           1d    2        -----------------X-X---S----------------------------
BNL2           1d    6        ------D-----------QSD-XX---H-------------------------
CAM1078        1e    10/60    --------------E--------S-----------A------------X----
FR2            1f    12       ---------------------S------------------------------
FR16           1g    66       ---------------------S---S--------A-------------M----
HCJ6           2a             ------------------S---S------S--------------L--------
HCJ8           2b             ----------------D--ST-KS-GK-------------------------
CH610          2c             ----------------D--ST-KS-GK---------------L----------
NE92           2d             ----------------D--TT-KS-GR---------------L----------
BNL3           2e    14       ----------------D--T-KS-GK----------------L----------
FR4            2f    18       ----------------D-XAT--S-GR---------------L----------
FR13           2k    76       ----------------D--AT-KS-GR---------------L----------
EB1            3a             --------X-Q-----D-XTT-KS-GR-----------------------X--
NZL1           3a             ---------------------S------------------------------
HCV-TR         3b             --------KQ-HL--------SR------K--L--------------------
GB358          4c             ---------------------S------------------------------
DK13           4d             ---------------------QL-S---------------------------
CAM600         4e             ----------------------T--S--------------------------
GB809          4e             ---------------------S------------------------------
BNL7           4k    28       ---------------------S----------F-------------------
HPCCOREEZA     4?             ---------------------S------------------------------
HPCCOREZB      4?             ---------------------S------------K-----------------
HPCCOREZC      4?             ---------------------S------------------------------
GB724          4?             ------A--------------S------------A-----------------
BE95           5a             ----------------Q-T-S-G----------A--L----------------
HK2            6a             ----------------Q-Q-H-------------------------------
VN13           7a    46       ----------------V-HQT-------------------------------
VN4            7c    44       ----------------V-HQT-------------------------------
VN12           7d    48       ------A---------V-QNQ-------------------------------
FR1            9a    42       ------------S---V-Q-T-S-G---------------------------
NE98           10a   50       ------------S---R-T------S--------------------------
FR19           11a   104      ----------------V-TT--------------------------------
```

```
                                    RGSRPSWGPTDPRRRSRNLGKVIDTLTCGFADLMGYIPLVGAPLGGAARA
                                    101                                              150

Isolate    Type  SEQ ID   RGSRPSWGPTDPRRRSRNLGKVIDTLTCGFADLMGYIPLVGAPLGGAARA
HCV1       1a             --------------------------------------------------
HCV-J      1b             ------------N-------------------------------------
BNL1       1d    2        ------------N-------------------------------------
BNL2       1d    6        --------------------------------------------------
CAM1078    1e    10/60    --------------------X-----------------------------
FR2        1f    12       ------------N------------------------------S--T---
FR16       1g    66       H-----------S-------------------------------V-----
HC-J6      2a             ------------N----H----V---------------------V-----
HC-J8      2b             -----T------H----R---I----------------------V--V--
CH610      2c             ------------H--------------------------------V--V--
NE92       2d             ------------H--------------------------------V--V--
BNL3       2e    14/16    --------------------------------XX------------V-X--
FR4        2f    18       ------------N----H-----------------X----------V---V-
FR13       2k    76       ------------H----------------X--X-------------VX-V--
HCV-TR     3b             ------------N----F---------------------------V--V--
GB116      4c             --------------------------------------------V--V--
DK13       4d             ------------N-------------------------------V---V--
CAM600     4e             --X--X--N----X------------------------------V---V--
GB809      4e             ------------N--------------------------------V---V--
G22        4f             --------------------------------------------V---V--
GB549      4g             --------------------------------------------V---V--
GB438      4h             --------------------------------------------V---V--
BNL7       4k    28       ------------N---------------------------G--I------
BE95       5a             ---N--------N----K--------------------V-----V--A--
HK2        6a             ---H--------N-------------------------------------
VN13       7a    46       X-----------N----X------------XX----IE------V----X--V--X--
VN4        7c    44       ------------N----X-------------------------E----V----X-V-X--
VN12       7d    48       --D-X--N----X---------------------E----V------V--AE-
FR1        9a    42       ------------N---------------XXL-----------VL--G----V--A--
NE98       10a   50       ------------N-------------------------------V--A--
```

LAHGVRVLEDGVNYATGNLPGCSFSIFLLALLSCLTVPASAYQVRNSTGL -200

Isolate	Type	SEQ ID	151 ... V1 ... 200
HCV1	1a		LAHGVRVLEDGVNYATGNLPGCSFSIFLLALLSCLTVPASAYQVRNSTGL
HCV-J	1b		I-----E---VS-I
BNL1	1d	4	-----XT-HE---AS-V
BNL2	1d	8	-----F-----TT-HE---AS-V
FR2	1f	12	-X---XG--XXXXX--X--XX---T--E-HST-DG
FR16	1g	66	-Q-F-D-
HC-J6	2a		-----F----------I-T-V--AE-K-ISTG
HC-J8	2b		---I-------------V---V---VE---ISSS
CH610	2c		---I--------S----IS--V--VE-K-TSTS
S83	2c		VE-KDTGDS
NE92	2d		---I--------------I---V-GL--K-TSSS
BNL3	2e	16	--X------X-------V---V-XVE-K-TSQA
FR4	2f	18	---I-------------I---V--I--K-NSHF
BNL4	2g	20	---------------V--V-V--K-TSTM
BNL5	2h	24	--I--------------V---K-TSHS
BNL6	2i	26	--I-------------I--V--V--A-RS-S
FR13	2k	76	--I--E------S----/I-X-V--VEIK-TXNT
BR36	3a		LEW--TS--
HCV-TR	3b		----A-G-------F------C---GLEYT-TS--
Z4	4a		EHY--AS-I
GB809-4	4a		EHY--AS-I
Z1	4b		VHY--AS-V
GB116	4c		-E----AV---I-----S------T--VNY--AS-V
GB215	4c		IHY--AS-V
GB358	4c		VNY--AS-I
DK13	4d		----L------------NY---S-V
CAM600	4e		----AV---I------T--VNY--AS-I
GB809-2	4e		----AV---I------GVNY--AS-V
CAMG22	4f		----AV---I------VHYH-TS-I
CAMG27	4f		VHYH-TS-I
GB549	4g		----AV---I------QHY--IS-I
GB438	4h		----AV---I----V--R----QHY--AS-I
BNL7	4k	30	---I--F--------INY--VS-I
BNL8	4k	32	---I-----------INY--TS-I
BNL9	4k	34	---I-----------INYH-TS-I
BNL10	4k	36	---I----X------TNY--VS-I

```
BNL11   4k  38   --I----X-----------------I----TNY--VS-I--
BNL12   41  40   --I----------------I-------I--QHY--VS-I--
BE95    5a       -------------------------I--VPY--AS-I--
BE100   5a       -------------------------I--VPY--AS-I--
HK2     6a       ----AI---I--------------T----LTYG--S---
VN4     7c  44   ----XXI--X---X--XX-X--X-------T--AHYT-KS--
VN12    7d  48   --X----AI---I--------X-------T--LNYA-KS--
FR1     9a  42   ------AI-------------------T--I--K-AS-I--
NE98    10a 52   ---I-F------------------F--LT-TAGLEY--AS--
```

Reference sequence (positions 201–250), with variable regions V1, V2, V3, V4:

```
                        V1            V2            V3                  V4
                       201                                                      250
                       YHVTNDCPNSSIVYEAADAILHTPGCVPCVREGNASRCWVAMTPTVATRD
```

Isolate	Type	SEQ ID	Sequence
HCV-1	1a		YHVTNDCPNSSIVYEAADAILHTPGCVPCVREGNASRCWVAMTPTVATRD
HCV-J	1b		----S----------------M-M--------S-F-------L--L-A-N
BNL1	1d	4	----S-----I--MDGM-M-Y-----D-HL--M-L---L-VKX
BNL2	1d	8	--L-S-----I--MSGM--A------N-S---MXL---L-VK-
FR2	1f	12	---S-G---------K-I---X---I---PL---L-A-I
HC-J6	2a		-M-----T-D-TWQLQA-V-V----EKV--T--IPVS-N--VQQ
HC-J8	2b		-YA----S-N-TWQLT--V-L----ENDNGTLH-IQV--N--VKH
CH610	2c		-M-----S---WQLEG-V-------EQI----PVS-N--I-Q
S83	2c		-MP----S---WQLEG-V-------E-TA-V--PVA-NL--ISQ
NE92	2d		-M-----Q---WQLR--V-V-----EEK--I--IPVS-NI--VSQ
BNL3	2e	16	-MA----S-N-WQLX--V-V-----ENSSGRFH-IPIS-NI--VSK
FR4	2f	18	-MA----A-D-WQLR--V-V-----E-S-RTF--T-VS-N--VSR
BNL4	2g	20	-MA----S-N-IWQMQG-V-V-----ELQ--K--IPV--N--VNQ
BNL5	2h	24	-M-----S---WQLK--V-V-----E-HQ-Q--IPV--N--VSQ
BNL6	2i	26	-M-----S---WQLEE-V-V-----EWKD-T--IPV--NI--VSQ
FR13	2k	76	-M----S-X-TWQLXX-V-V-----E--S---IPV-X-XVSR
BR36	3a		-VL---S-------D-V-------I---QD-T-T-TPV----VKY
HCVTR	3b		-VL---S-G-----E-V---L-----TT--Q-S-TTVST--V-T
Z4	4a		--I-----------L---------MT--T----TPV----VAH
GB809-4	4a		--I---V---TDHH----L------A-V-----TPV----AVS
Z1	4b		--------T---TEHH-M-L------TE-T----PL--APY
GB116	4c		--I-----DYH----L---L-V-Q-----L----APY
GB215	4c		--------DHH----L---L-V-Q----LS---APY
GB358	4c		--I-----TEHH----L---L-V-Q-----L----APY
DK13	4d		--I-----TDYH----L--------K-T----SL---AQH
CAM600	4e		--I--A---TENH----L-------T-Q-----L---SPY
GB809-2	4e		--I--A---TDNH----L-------KT-Q-----L---SPY
CAMG22	4f		--L--F---VHH----L-------T-Q----L-L-APY
CAMG27	4f		--I--F---EHH----L-------T-Q----I-L-APH
GB549	4g		--------DHH-M-L-------T-T----PL--APY
GB438	4h		--------DHH-M-L-------T-V----IPL--VPY
BNL7	4k	30	--Y-----DHH----L-------T-Q-----L---APY
BNL8	4k	32	--------DHH----L-------T-Q----L---APY
BNL9	4k	34	--I-----DHH----L-------V-Q-S----I-APY
BNL10	4k	36	--------DHH-AL-------V-Q-----L---APY
BNL11	4k	38	------F-DHH----L-------K--H-----L---APY

```
                                                              40
BNL12   41    --------------SDHH----L------KT--T-------L-----API
GB724   4x    ---I----------TDHH----L----V----T--V----TPV-----AVS
BE95    5a    --------------DNL----A-------MT--V----QI----LSAPS
BE100   5a    --------------D-L----A-------KD-V----QI----LSAPS
HK2     6a    --L-----------DAM----L----VDDR-T---H-V----L-IPN
                                                              44
VN4     7c    --L-----------ETL----L----KXX-Q----QAS--L-VPN
                                                              48
VN12    7d    --L-----------NGM----L-------KT--LTK---L-VQN
                                                              42
FR1     9a    --L----S-N----ETM----L-------IKA--E-----L-VPN
                                                              52
NE98    10a   -M-----S-G----G-I----L-------S---T----IPVSX---VKS
```

GKLPATQLRRHIDLLVGSATLCSALYVGDLCGSVFLVGQLFTFSPRRHWT-300

```
Isolate   Type  SEQ              V4                                                          V5
                ID    251                                                                         300

                      GKLPATQLRRHIDLLVGSATLCSALYVGDLCGSVFLVGQLFTFSPRRHWT
HCV-1     1a    —
HCV-J     1b    —     SSI-T-TI---V-----A-A--M------------------S----YE-
BNL1      1d    4     ASV-TXAI---V-----XX-F---M--X-----A----------M-H--
BNL2      1d    8     ANV-TAAI---V-----T-AFR--M------A------------LYH--
FR2       1f    12    ANA-IDEV---V-----A-VF---M-I-----G-----------TS----
HC-J6     2a    —     PGALTQG--T---MV-M----------G-M-AA-M-IV---QH--F
HC-J8     2b    —     RGALTRS--T-V-MI-MA--A-------V--A-MILS-A-MV---Q--NF
CH610     2c    —     PGTLTKG--A-V-VI-M----------V--ALMIAA-AVIA---Q--TF
S83       2c    —     PGALTKG--A---II-M---V-------V--ALM-AA-VVVV--QH-TF
NE92      2d    —     PGALTKG--T---TIIA---F------I---A-M-AS-V-II--QH-KF
BNL3      2e    16    PGALTKG--AR--AV-M----------V--A-MIAA-A-IVA-K--YF
FR4       2f    18    PGALTRG--A---TI-M----------I---A-MIAA-VAVV--QY-TF
BNL4      2g    20    PGALTRG--T---TI-MV---------I--V-A-MIAA-VVIV--QH-NF
BNL5      2h    24    PGALTRG--T---TI-A---V------F-A-M--S-F-MI--QH-IF
BNL6      2i    26    PGAXTKG--T---II-A---F------I
FR13      2k    76    PGALTEG--S---TI-A---F------I--V-AIMIAA-VVIV--EH-HF
BR36      3a    —     VGATTASI-S-V-----A--M------M-A---A--R--Q--
HCVTR     3b    —     LGVTTASI-T-V-M----ARQ------AF-A---A---T--
Z4        4a    —     PGA-LESF-----V--M--A-------GA--M-MI--R--
GB809-4   4a    —     MDA-LESF-----V--M--A--V--V--GA--M--Q--
Z1        4b    —     PNA-LESM-----V--M--A--M--F-I-G------D-R--
GB116     4c    —     VGA-LES--S-V--M--A--V-------G------M-S-Q--
GB215     4c    —     IGA-VESF-----V-MM--A--V-----G------M-S-R--
GB358     4c    —     IGA-LES--S-V--M--A--A-------G------M-S-Q--
DK13      4d    —     LNA-LES-----V--M--G--------G---V--Q--
CAM600    4e    —     AGA-LEP-----V--M--A--M------I------M--Q--
GB809-2   4e    —     VGA-LEP-----V--M--A--V------I-----GL----M--Q--
CAMG22    4f    —     LGA-LESM----V--M--T--------I------GI--A-M--R--L--
CAMG27    4f    —     IGA-LESM----V--M--T--------I------GI--M-N-R--L--
GB549     4g    —     VGA-LESM----V--M--A--V------I------G------M--R--
GB438     4h    —     LGA-L-SV-Q-V--M--A--------I--H-G--A-MVS-Q--
BNL7      4k    30    IGA-LES--S-V--M--A--V------I--V--I-X-XGL---M-S-R--
BNL8      4k    32    IGA-LES--S-V--M--A--V------I-----GL----M-S-R--
BNL9      4k    34    IGA-LES--S-V--M--A--V------I------GA----M-S-R--
BNL10     4k    36    TAA-LES--S-V--M--A--V------I-X--GL---M-SXQ--
BNL11     4k    38    IGA-LES--S-V-VM--A--V------I------GL----M-S-R--
```

```
BNL12   41  40  LSA-LMSV----V--M--A---S------GA------M---Q------
GB724   4x      VDA-LESF----V--M--A----V-----GA------M---Q------
BE95    5a      LGAVTAP---AV-Y-A-G-A-------A--AL---M--YR--Q-A---
BE100   5a      FGAVTAP---AV-Y----G-A------A--AL---M--YR--Q-A---
HK2     6a      AST----GF---V--A-A-VV--S--I------L-A---Q-------
VN4     7c  44  AST-V-GF-K-V-IM--A-AF---M------GL---------------
VN12    7d  48  ASVSIRGV-E-V-----A-AF---M------GL------LR--M-QV
FR1     9a  42  SSV-IHGF----V-----A-AF---M-I------R---MYEI
NE98    10a 52  PCAATAS--T-V-MM-XA------AL--X--G-SWRH-Q------
```

```
                      >                                    V
TQGCNCSIYPGHITGHRMAWDMMMNWSPTTALVMAQLLRIPQAILDMIAG
```

Isolate	Type	SEQ ID		
			V5	
			301 TQGCNCSIYPGHITGHRMA	319
HCV-1	1a			
HCV-J	1b		V-D---------VS------	
BNL1	1d		--E----------------	
BNL2	1d	4	--E----------------	
FR2	1f	8	V-D------S-----XXX	
HC-J6	2a	12	V-D------T---------	
HC-J8	2b		--E----Q-----------	
CH610	2b		V-E------------X---	
S83	2c		V-E------R---------	
NE92	2c		V-D----------------	
BNL3	2d		V-E----------------	
FR4	2e	16	V-E------------X---	
BNL4	2f	18	S-D----------------	
BNL5	2g	20	V-D----------------	
FR13	2h	24	V-D----------P--X	
BR36	2k	76	V-T----L----LS---	
HCVTR	3a		V-T---------VS---	
Z4	3b		--E----T-----------	
GB809-4	4a		--D----T-----------	
Z1	4a		--D---------VS----	
GB116	4b		--D------A-V-------	
GB215	4c		--D------A---G-----	
GB358	4c		--D------A--V------	
DK13	4c		--D----T-----------	
CAM600	4d		--D----T-----------	
GB809	4e		--D------A---------	
CAMG22	4e		--E----T-----------	
CAMG27	4f		--E----------------	
GB549	4f		--D------D---------	
GB438	4g		--D------V---------	
BNL7	4h		--D----------------	
BNL8	4k	30	A-D----------------	
BNL9	4k	32	--D----------------	
BNL10	4k	34	--D----------------	
BNL11	4k	36	--E----------------	
BNL12	41	40	V-D----------------	

```
GB724   4x        --D-------T-------
BE95    5a        V-N-----S---V-----
BE100   5a        V-D-----S---V---Q-
HK2     6a        V-D-------T---V---
VN4     7c   44   V-E-------T-------
VN12    7d   48   A-D-------A-------
FR1     9a   42   --D----XNX---V-----
NE98    10a  52   V-D---------------
```

VTPIDTTIMAKNEVFCVQPEKGGRKPARLIVFPDLGVRVCEKMALYDVVT -2600
KLPLAVMGSSYGFQYSPGQRVEFLVQAWKSKKTPMGFSYDTRCFDSTVTE

FIG.66B

Figure 6. NS5B amino acid alignment

Isolate	Type	SEQ ID				
		2645	STVTE	SDIRTEEAIYQCCDLDPQARVAIKSLTERLYVGGPLTNSRGENCG		(G)
				SDIRTEEAIYQCCDLDPQARVAIKSLTERLYVGGPLTNSRGENCG 2694		
HCV-1	1a					
HCV-J	1b		----N----	----------------S-----	----A-E----Q--R--	-K-Q----
2TY4	1c				----H-D---A--N--	-K------
BNL1	1d	54	----N---V--S	----A-E----K--	I-X----K-Q----
BNL2	1d	56	----N---XS	----AXE----K--	-K-Q----
FR17	1d	58	----N---V--S	----A-E----K--	I------K-Q----
CAM1078	1e	62	----A------	----H-E----	I------K------
FR2	1f	64	----S------	----S----E--K--R--	-K-Q----
FR16	1g	68	XX---------V-XS	----A-E----	-K-Q----
HC-J6	2a		----R-----	S--RA-S--PEE--HT--	-MF---K-QT--
HC-J8	2b		----R-----	S----A-S--PQE--TV-H	-M----K-QS--
ARG8	2c			----S-S--PEE---T--H	-M----K-QS--
NE92	2d		----R-----	S----LA-S--PE---T--H	-ML--K-QT--
BNL3	2e	70	----R--X---	S----A-S--PE---T--H	-MM---K-QS--
FR4	2f	72	----R-----	S----LA-S--PE---T--H	-MM---K-QS--
BNL5	2h	74	----A-R---	S----LA-S--PE---T--H	-MM---K-QS--
FR13	2k	78	----R---V--SV-LS	S--PEE---A--H	-MQ---K-QS--
FR18	2l	80	----R----N--S--FLA-S--PEE	----TV-H	-MM---K-QS--
BR34	3a				I-----	I---MM---K-QS--
BR36	3a		----------H--	----E----E---K--AQ--	-C---MF---K-AQ--
BR33	3a			----E----E---K--AQ--	-C---MF---K-AQ--
T9	3b			----E----E---K--SA--	I---MF---K-AQ--
PAK64	3g	82	----------Q---V--E--	----E----E---R--	-MF---K-LK--

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

```
GB48        4c          ----K---V---EV------E-E--K--TA----------MH--K-DL---
GB116       4c          ----K---V--EV-------E-E--R--TA----------MH----DL---
GB215       4c          ----K---V--EV-------E-E--R--TA----------MH--K-DL---
GB358       4c          ----K---V--EV-------E-E--KV-TA----------MH--K-DL---
GB809       4c          ----R--KV--EV-------E-E--KV-TA----------MH--K-DL---
CAMG22      4e          ----R---V--EV-------E-E--KV-AA----------MH--K-DL---
GB549       4f          ----R---V---E-------E-ET-KV-SA----------MH----DL---
GB438       4g          ----R---V--E--------E-E--KV-SA----------MY--K-DL---
CAR4/1205i  4h          P--R-X-V--EV--------E-E--KV-SA-----K----MY--K-DL---
CAR1/501    4i          --X-R-------V------N-EXDX-KV-NA---------MH--K-DL---
EG13        4j          -------V-------GEV------E-E--KV-TA----------MF--K-DL---
            4?          ------------V------N-E--K--TA-----------MH--K-DL---
BNL8        4k   84     ----K---P--EV-------E-E--KV-TA----------MH--K-DL---
BNL12       4l   86     ----K---V--E------X-E--K--SA---X--L----MY--K--L---
EG81        4m   88     ----R---V--EV-------E-E--K--SA----------MF--K-DL---
BE95        5a          ----H--M---S------S--Q-E--A--R----Q---C--MY--K-QQ---
CHR18       5a   90     ----H--M---S------SLY-Q-E-----R----Q---C--MY--K-QQ---
VN13        7a   92     ----R-VQ--HD------K-E-A--T--T---D--X--MX--K-QA---
VN4         7c   94     ----R--X--HD------Q---V--K--T-----CX--MM----QS---
VN12        7d   96     --S--R----HD------Q---V--K--T-----C--MY----QS---
FR1         9a   98     ----GR--XD--LS-Q------E--K-------------MY--K-QL---
NE98        10a  100    ----Q--V-LS-F-A--KDE-RV-T-----------MF--K-QH---
FR14        11a  102    ----R-----LS-Q-PEE--K---------------ME--K-QA---
FR15        11a         ----R---S-XXA-Q-PEE--K--------------ME--K-QA---
FR19        11a  106    ----R-----SX-LA-Q-PEE--K------------ME--K-QA---
```

```
                 YRRCR-2700
                 2695 - ASGVLTTSCGNTLTCYIKARAACRAAGLQDCTMLVCGDDLVVICE - 2744

Isolate  Type  SEQ
               ID
HCV-1    1a          YRRCRASGVLTTSCGNTLTCYIKARAACRAAGLQDCTMLVCGDDLVVICE
HCV-J    1b          -----------------L--T----K--------N--------
2TY4     1c          -----------------------L--R----------
BNL1     1d    54    ---------------L----K-R------
BNL2     1d    56    ---------------L----K--------
FR11     1d    58    ---------------L----K--------
CAM1078  1e    62    -------------L------K--------
FR2      1f    64    --------------------K----S------
FR16     1g    68    ---------------L--A-----K-RE-----
HC-J6    2a          -----M----I---V--L--K----IIAP----S--
HC-J8    2b          --F---M------L--K----IV-PV---S--
ARG8     2c          --A-------M-----V---N---IVAP--
NE92     2d          --F---M---I---V--Q--K----IIAP----S--
BNL3     2e    70    --H-----M---I---L--K----IVAP----S--
FR4      2f    72    -----M----I---V--L--K----IVAP----S--
BNL5     2h    74    ------M----I---V--L--K----IVAP--I-S--
FR13     2k    78    ------M----I---L--Q--K----IVAP----S--
FR18     2l    80    --F-----M----I---V--M---IDAP----S--
BR34     3a          ------P--F--I---T--A----RNPDF---VA-
BR36     3a          ------P--F--I---T--AK---RSPDF---VA-
BR33     3a          ------P--F--I---T--AK---RNPDF---VA-
T9       3b          ------P--F--I---K--S----K-PSF---VS-
PAK64    3g    82    ------P--Y--I---A------PSF---VA-
```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

```
                                      84    86  88        90    92  94  96   98    100   102 106
GB48        4c    ---Y---F-------L--S--IK----R----------------A
GB116       4c    ---Y---F-------L--S--I-----R----------------A
GB215       4c    ---Y---F-------L--S--I--S--R----------------A
GB358       4c    ---Y---F-------L--S--I----Y----------------A
GB809       4c    ---Y---F--M----L--S--I-----R----------------A
CAMG22      4e    ---Y---F-------L--S--I-----K----------------A
GB549       4f    Q--Y---F-------FL-T--TK--------------------A
GB438       4g    L--Y---F--V----L--T--------KG-S-------------
CAR4/12054  4h    I--Y---F--V----L--T--T-----K----------------A
CAR1/501    4i    Q--Y---F-------L--T--T-----K----------------A
EG13        4j    ---F---F-------L--T--I-----R----------------S
            4?
BNL8        4k    ---Y---F-------L--S--I-----R----------------A
BNL12       4l    ---Y---F--V----L--T--T-----K----------------A
EG81        4m    ---Y---F-------L--T--T-----K----------------A
BE95        5a    ---F---M--M----L--S------R-R--L-----------A
CHR18       5a    ---F---M--M----L--S------K----L---A--------A
VN13        7a    ---I--ILA------L---Q----K-FD---------------S
VN4         7c    ---L-----------L---Q----K-KNYD-------------A
VN12        7d    ---F---L--M----L---Q----XK-KNFD------------A
FR1         9a    Q--P--M--I-FL--T------FT-YD--------------VT
NE98        10a   ---P--F--I-----T------K---TK----------------A
FR14        11a   ---F---L--M----K------K----IKNPSF-----------
FR15        11a   ---F---L--M----X------K----IV-PV-----------S
FR19        11a   ---F---L--M----K------K----IV-PV-----------S
```

```
                    SAGVQ
                    -----
                    EDAASLRAFTEAMTRYSAPPGDPPQPEYDLELITSCSSNVSVAHDGAGKR-2800
                    2757

Isolate  Type  SEQ
               ID
                    2745
HCV-1    1a         SAGVQEDAASLRA
HCV-J    1b         ---T-----A---
BE90     1b         ---T-------V-
BNL1     1d    54   ----E----N---
BNL2     1d    56   ----E----N--V
FR17     1d    58   --X--E----N--V
CAM1078  1e    62   -V-T---------
FR2      1f    64   IE-XX--PS
FR16     1g    68   -----------
HC-J6    2a         --Q-TE--ERN---
HC-J8    2b         --Q-NE--ERN---
NE92     2d         --Q-TE--ERN---
BNL3     2e    70   --Q--E--DRN-
FR4      2f    72   --Q-AE--ERN--V
BNL5     2h    74   --Q-TE--ERN--V
FR13     2k    78   --Q-TER-ENN--P
FR18     2l    80   --Q-TE--ERN--V
BR34     3a         ---
BR36     3a         ---
BR33     3a         ---
T9       3b         --C--E--R-A---
PAK64    3g    82   --CX-D-EDRAALR
```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Name	Code	Position	Sequence
GB48	4c		-D--E--KRP-G--
GB116	4c		-D--E--KRA-G--
GB215	4c		-D--E--KRA-GV
GB358	4c		-D--E--KRA-G--
GB809	4e		-G--E--KRX-G--
CAMG22	4f		-D--E--RRA-G--
GB549	4g		-G--E--RA---
GB438	4h		-G--E--RA---
CAR4/12054	4i		-I--ID--KQA--T
CAR1/501	4j		---E--PXTX-P
BNL8	4k	84	-D--E--NRA-X--
BNL12	4l	86	-E--E--SQP---
EG81	4m	88	-D--D--RRA-Q--
BE95	5a		-Q--TH--E---
CHR18	5a		-Q--TH--K---
VN13	7a	90	-L--S--TSA---
VN4	7c	92	-G--S--VDA---
VN12	7d	94	-G--P--GA--V
FR1	9a	96	---N--I-N---
NE98	10a	98	---ID--KSA---
FR14	11a	100	-K--E--QRD--V
FR15	11a	102	-K--E--QRD---
FR19	11a	106	-K--E--QRD---